






Biocompatible particles and cloth-like article made therefrom**Publication number:** JP1502642T**Publication date:** 1989-09-14**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** A61L27/00; A61C8/00; A61F2/00; A61F2/28;
A61F2/30; A61L27/02; A61L27/12; A61C8/00;
A61F2/00; A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; (IPC1-7):
A61L27/00**- european:** A61C8/00E; A61F2/00H; A61F2/28; A61F2/30C;
A61K6/033; A61L27/02; A61L27/12**Application number:** JP19870503806 19870605**Priority number(s):** US19860872617 19860609**Also published as:** W 08707495 (A1)
 E P0310623 (A1)
 US 4839215 (A1)
 G B2212488 (A)
 E P0310623 (A4)

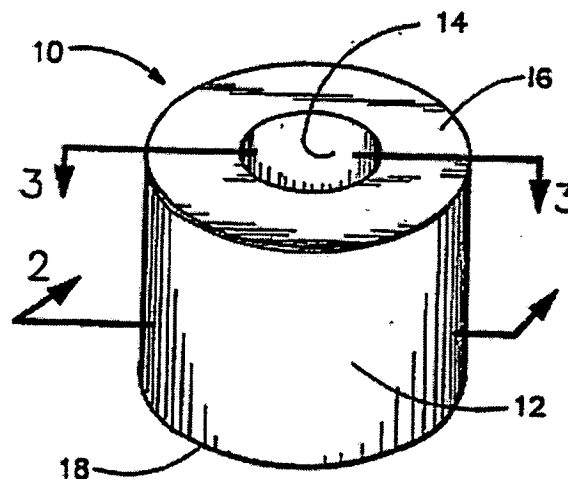
more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP1502642T

Abstract of corresponding document: **US4839215**

Biocompatible particles and an article incorporating a plurality of such particles is disclosed. The particles can have means for interconnecting such as an aperture for stringing the particles on a filament or interlocking external shape. A plurality of particles, with or without means for interconnecting, can be fashioned into an article by interconnecting the particles with a flexible material. When the particles have a means for interconnecting, the plurality of particles can also be interconnected by a rigid material. The particles or plurality of interconnected particles are useful for medical, dental or veterinary or biotechnical applications, such as bone, tooth or skin implants, including alveolar ridge augmentation, or as a growth substrate material. Any biocompatible material can be used, including ceramics such as hydroxylapatite.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平1-502642

⑬ 公表 平成1年(1989)9月14日

⑭ Int. Cl.⁴
A 61 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

J-6971-4C
K-6971-4C

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 1(2)

(全 18 頁)

⑯ 発明の名称 生体適合性粒子及びそれから作られた布状製品

⑰ 特 願 昭62-503806

⑱ 出 願 昭62(1987)6月5日

⑲ 翻訳文提出日 昭63(1988)12月9日

⑳ 国際出願 PCT/US87/01395

㉑ 国際公開番号 WO87/07495

㉒ 国際公開日 昭62(1987)12月17日

優先権主張 ㉓ 1986年6月9日 ㉔ 米国(US) ㉕ 872,617

⑳ 発 明 者 スターリング, エル. プライア アメリカ合衆国コロラド 80403, ゴールデン, ブターミガン ス
ン トリート 317

㉑ 発 明 者 ステファン, ジェームズ イー アメリカ合衆国コロラド 80004, アルヴァーダ, ライト ストリ
ート 6010

㉒ 出 願 人 セラムド コーポレイション アメリカ合衆国 コロラド 80228 レイクウッド スイート 108
ウエスト チェダー ドライブ 12860

㉓ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄

㉔ 指 定 国 AT, AU, BE(広域特許), BR, CH, DE, DK, FI, FR(広域特許), GB, IT(広域特許), JP, K
R, NL, NO, SE

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

- 組織移植に有用な粒子であり、当該粒子は生体適合性粒子で他の生体適合性粒子との間の相互連結の手段を持つものである。
- 当該粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第1項記載の粒子。
- 炭酸カルシウムを含む請求の範囲第1項記載の粒子。
- ハイドロキシapatite、炭酸三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択された炭酸カルシウムを含む請求の範囲第3項記載の粒子。
- ハイドロキシapatiteを含む請求の範囲第4項記載の粒子。
- 炭酸三カルシウムを含む請求の範囲第4項記載の粒子。
- β-炭酸カルシウム、炭酸八カルシウム、カルシウム・フッロapatite、炭酸四カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸カルシウム、アルミナ、ジルコニア、炭酸カルシウムガラス、ガラス質炭酸、熱分解炭酸、炭化ケイ素、及び強化ケイ素から成るグループから選択された材料を当該粒子が含む請求の範囲第1項記載の粒子。
- 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
- 理論密度の約90%以上の密度を持つ請求の範囲

第4項記載の粒子。

- 理論密度の約95%以上の密度を持つ請求の範囲第9項記載の粒子。
- 理論密度の約98%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の粒子。
- 長さが約3000ミクロン以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
- 長さが約1000ミクロン以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
- 直径が約3000ミクロン以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
- 長さが約1000ミクロン以下の請求の範囲第1項記載の粒子。
- 長さが約225ミクロンから約2000ミクロンの請求の範囲第1項記載の粒子。
- 当該貫通孔が約425ミクロン以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
- 当該貫通孔が約500ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
- 当該貫通孔が約150ミクロン以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
- 破砕強度が少なくとも4ポンドある請求の範囲第1項記載の粒子。
- 長さが約3000ミクロン以下、直径が約3000ミクロン以下、破砕強度が少なくとも4ポンドあ

- り、当該貫通孔が約500ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の粒子。
22. 破砕強度に方向性のある請求の範囲第1項記載の粒子。
23. セラミツク、金属、ポリマー、及びそれらの組み合わせから成るグループから選択された生体適合性材料を含む請求の範囲第1項記載の粒子。
24. 当該金属がコバルト、クロム合金、チタン、チタン合金、タンタル、タンタル合金、及びステンレススチールから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の粒子。
25. 当該ポリマーがポリメチルメタクリレート、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリラクタド・ポリマー、ダクロン、コラーゲン、及びポリグリド・ポリマーから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の粒子。
26. 直径が約3000ミクロン以下で貫通孔のあるセラミツク粒子。
27. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第26項記載の粒子。
28. 金型プレスによつて形成された請求の範囲第26項記載の粒子。
29. 押し出し成形によつて形成された請求の範囲第26項記載の粒子。
30. 2面の同軸円筒表面で決まる円筒形の殻の形をした多数の生体適合性粒子。
41. 相互連結されていて貫通孔のある多数の生体適合性粒子。
42. 柔軟に相互連結された多数の生体適合性粒子。
43. 生体適合性の柔軟な連結材料で相互連結された請求の範囲第42項記載の粒子を含む製品。
44. 当該の各粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第43項記載の粒子。
45. 当該の柔軟な材料が当該各粒子の貫通孔を通り相互連結された粒子の子層を作っている細糸を含む請求の範囲第44項記載の粒子。
46. (a) 当該各粒子の貫通孔を通る第1の細糸上に位置する貫通孔のある生体適合性粒子多数を各ストランドが含んでいる多数のストランド、及び
(b) 当該の多数のストランドを相互連結している材料を含むことを特徴とする製品。
47. 当該の多数のストランドを相互連結している当該材料が第2のフィラメントを含む請求の範囲第46項記載の製品。
48. 当該の第2のフィラメントがその上に生体適合性で貫通孔のある粒子多数を持つている請求の範囲第47項記載の製品。
49. 生体適合性材料のウェブに結合された多数の生体適合性粒子を含む製品。
50. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミツク粒子
- た請求の範囲第26項記載の粒子。
31. 直径が約3000ミクロン以下で長さが約3000ミクロン以下の請求の範囲第30項記載の粒子。
32. 当該貫通孔が直径約500ミクロン以下の請求の範囲第26項記載の粒子。
33. 当該貫通孔を通る細糸を持つ請求の範囲第26項記載の粒子。
34. 相互にかみ合い形をした請求の範囲第1項記載の粒子。
35. 当該の形がC字形、馬蹄形、釣り針形、S字形、L字形、及び星形から成るグループから選択された請求の範囲第34項記載の粒子。
36. 金属、セラミツク、及びポリマーから成るグループから選択された生体適合性材料を含む請求の範囲第34項記載の粒子。
37. 燐酸カルシウムを含む請求の範囲第34項記載の粒子。
38. 当該燐酸カルシウムがヘイドロキシアパタイト、燐酸三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択されている請求の範囲第37項記載の粒子。
39. 理論密度の少なくとも90%の密度を持つヘイドロキシアパタイトを含む請求の範囲第38項記載の粒子。
40. 相互にかみ合い形を含む相互連結のしかけを持つ
- を製造する方法において、
屈動的なセラミツク前駆物質粒子多数を形成させ、
貫通孔を形成するためのマンドレルを中に持つ金型のくぼみを用意し、
当該粒子を当該くぼみに入れ、
当該くぼみの中の当該粒子に約10000 psi以上の圧力を加えて生成形体を作り、
当該生成形体を少なくとも90%の焼き締めを得るだけの温度で焼結して当該セラミツク粒子を作ることとを特徴とする、貫通孔のあるセラミツク粒子の製造法。
51. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミツク粒子を製造する方法において、
セラミツク前駆物質で押し出し可能なスラリーを形成させ、
当該前駆物質を押し出してチューブ状の形にし、この場合当該チューブは、直径が約3mm以下で中心に空孔があり、
当該の押し出されたチューブを約3mm以下の長さに切り分け、
当該前駆物質がセラミツク材料と成り、当該セラミツク材料が少なくとも90%以上の焼き締めを達成するのに十分な温度と時間で当該分割物を焼結することを特徴とする、貫通孔のあるセラミツク粒子の製造法。

52. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、
セラミック前駆物質からスリップを形成させ；
当該前駆物質を直径が約3mm以下の円筒状の形に鋳造し；
当該前駆物質がセラミック材料と成り、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締まりを達成するのに十分な時間当該セラミック粒を焼結することを特徴とする貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。
53. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、
セラミック前駆物質から射出成形可能なスラリーを形成させ；
当該スラリーを使って直径が約3mm以下の円筒状の形をした生成形体を射出成形し；
当該生成形体がセラミック材料と成り、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締まりを達成するのに十分な温度と時間で当該生成形体を焼結することを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。
54. ウェブ状の製品を製造する方法において、
貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用意し；
柔軟な材料を当該粒子の貫通孔に通すことにより、
- て、
相互連結の手段を持ち直径が約3mm以下で破砕強度が少なくとも約4ポンドの多数のセラミック粒子を骨膜と粘膜の下で歯のない再吸収された隆起の上に挿入することを特徴とする、歯槽隆起の増大方法。
59. 生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法において、
相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を用意し；
当該多数粒子を移植することを特徴とする、生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法。
60. ハイドロキシアパタイト繊維において、
ハイドロキシアパタイトを含むスラリーを押出すことにより生成形体繊維を作り；
理論密度の少なくとも90%の密度を持つ繊維を作るのに十分な密度で当該繊維を焼結することを特徴とする方法によつて得られたハイドロキシアパタイト繊維。
61. 皮下移植体に包まれた相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子。
62. 相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を含む細胞培養装置。

セラミック粒子のストランドを作り；

当該セラミック粒子のストランドをウェブ状の製品の形に作ることを特徴とする、ウェブ状製品の製造法。

55. セラミック製品を製造する方法において、

貫通孔のある平均直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用意し；

当該粒子を柔軟な生体適合性材料のウェブに散布することにより当該ウェブの上に当該粒子の層を作り；

当該粒子の層を当該柔軟材料のウェブに結合することを特徴とする、セラミック製品の製造法。

56. 生物学的組織を移植する方法において、

直径が約3mm以下、破砕強度が少なくとも4ポンドで貫通孔のある多数のセラミック粒子を生物学的組織の中に移植することを特徴とする、生物学組織の移植方法。

57. 生物学的組織への移植方法において、

各粒子が直径約3mm以下で柔軟な材料が当該セラミック粒子を他の当該セラミック粒子の少なくともひとつに相互連結している多数のセラミック粒子を含む製品を用意し；

当該製品を当該生物学的組織に移植することを特徴とする、生物学的組織への移植方法。

58. 歯のない患者の歯槽隆起を増大させる方法において

明 細 書

生体適合性粒子及びそれから作られた布状製品

発明の分野

本発明は生体適合性粒子及びそれらの粒子を多数導入した製品に関するが、特に小さな相互に連結可能な生体適合性粒子と、歯又は骨の移植片、補綴物、及び生物工学的応用における生体内又はガラス器具内の成長基質としてのその使用に関する。本発明は又、糸通し、織布、紡糸、ロープ、クロフシエ、綿み紐、不織布、網、ニフトなどの形態にした生体適合性粒子にも関係している。

発明の背景

生物学的移植片、補綴物、生体内あるいはガラス器具内の成長基質として使われたときに重大な拒絶反応を惹き起こさないという意味での生体適合性を持つために、医学、歯学、生物工学、獣医学の応用において有用な材料が数多く存在する。そうした材料を獣医学、歯学、外科手術で使用する場合は難しさのひとつは、セラミックス、金属、プラスチック、複合材料など、多くのものが柔軟性に欠け、硬いことである。このため、多くの場合補綴物や移植片を正しくはめ込むために手術中に研削したりのごときで切断したりして整形する必要がある。Z.Fisher-Brandies, "The Resorption of the Alveolar Ridge", Quintessence International, Vol. 12, 1985, 827-831 の 828 ページ。あるいは別の方法

として、形と大きさの異なる補綴物や移植片を多数用意して、手術が終了した後に外科医が望ましい形と大きさを選べるようにする必要がある。これらの方法では整形および/または補綴物や移植片の選択のために手術時間が長くなるので、一般的に手術の危険度が大きくなり、費用が増大する。

そうした整形や選択の必要をなくすために、ある種の歯学や外科手術の移植・補綴では各粒子の大きさが数ミクロンから数ミリの大きさの粒子の塊を使う方法がある。そうした方法のひとつは1978年7月4日にJareboに対して発行された米国特許第4,097,935号明細書に記載されているもので、セラミック粒子の塊を重合性接着材料などのように硬化・凝固により硬くなる材料で結合する方法である。この技術はしかし、移植片の中に骨や組織の内部成長のための部位が数多く直ちに置かれる場合や、移植片に柔軟性が置かれる場合、あるいは接着材料の分解又は再吸収による吸収および/または圧縮を最小限又は無にするのが置かれる場合には適用できないかもしれない。硬い塊が移植されるとせしやくなどによる圧迫で周囲の軟組織が裂け、感染やバクテリアの成長場所になる可能性がある。さらにJareboの特許は多孔質の脱脂物にドリルで機械切削で穴を開けて多孔性を増すことを明示している。Jareboの特許は相互に連結可能な、あるいは柔軟に連結している粒子については明示していない。

液と混合してスラリーを作ることにより注入場所にある程度まで貯留させるという方法が試みられてきた。Alveolar Ridge Augmentation in Edentulous Patients of 22ページにあるVictor J. Matukasの"Newer Clinical Applications of Durapatite" (デュラパタイトの新しい治療的应用) を参照。粒子の移動を最小限にするもうひとつの方法として粒子をチューブ様の構造の中にカプセル化する方法があり、R.K. Gengloffの"Comparison of Collagen Container and Uncontained Implants of Hydroxylapatite" (ハイドロキシアパタイトの移植片でコラーゲンを含むものと含まないものの比較) Journal of Dental Research, Vol. 65, p.336 (要約のみ) に記述されている。この方法はしかし、粒子と宿主の組織との間に組織の内部成長に比べて比較的透過しにくい障壁を設けることになり、粒子の塊の中に組織が内部成長するのが遅れる可能性がある。外科医は手術の前又は手術中にチューブの中身を詰めるか、あるいは適切な大きさを選択できるように中身の入ったチューブを多量に用意する必要がある。チューブが裂けて中の材料が失われる可能性もある。

歯槽隆起の増大などの応用では二つのやや異なる観点から考慮される。すなわち、機械的強度を与えるということと、内部成長の場を粒子の間又は粒子内部の穴などとして与えるということである。現在までのところ、移植された粒子を固定する主な方法は粒子の外

その他の応用では、粒子は硬化又は凝固接着材料なしに固まりの場所に置かれ、宿主の組織が移植片の材質の中に成長していく、やがてしつかりした構造になる。こうした技術のひとつは歯槽隆起の増大に使われている。この技術では、セラミックの粒子(しばしばハイドロキシアパタイト)が適切な外科的準備の後で、できれば血液か生理食塩水に入れて注射器で注入される。注射器による注入が可能なのは、粒子が流動可能サイズ、すなわち実質的には一団の流動体としてふるまうほど小さいからである。これらの粒子の流動体的な性質は、移植を容易にするばかりでなく、セラミック材料の塊を望みの形に形成することも可能にする。しかし残念なことに、この流動体的な性質のために外科技術上特別な注意を払う必要があり、既知の最善の技術をもつてしてもときには粒子が移動してしまう(望む場所以外の所へ動いてしまう)。こうした移動は移植部位が機械的圧迫を受ける場合には特に問題になる。宿主の組織が移植材料の中に成長していくには時間がかかるので患者は流動体的な移植片に圧迫を加えるのを控えなければならぬが、歯槽隆起の増大の場合にはそのために柔らかい食事や流動食が長期間続くことが多く、また、多くの場合スタントを着用しなければならない。Review of Clinical Experiences, Supplement 2 567-575。

上記のように、セラミック粒子を生理食塩水又は血

液での成長である。移植材料の中に組織を内部成長させる必要に応じて、組織が内部成長できる場として多孔質構造を持つセラミック粒子の開発が進められた。しかしながら現在までのところ内部成長の場を与えるとしても材料の強度の面で有害な影響がでてきている。許容範囲内の内部成長の場を与える試みは、1975年6月17日White等に発行された米国特許第3,890,107号明細書、及び1975年12月30日Royに発行された米国特許第3,929,971号明細書に例証されているが、その中では多数の穴のある構造のセラミック粒子が明示されている。この種の多孔性を有する粒子は20-25メッシュの大きさの場合典型的には約0.8ポンド(0.4キログラム)の破砕強度がある。この破砕強度はこのように大きな多孔性を持たない粒子の破砕強度(典型的には約5ポンド(2.3キログラム)、最高は15ポンド(6.8キログラム)あるいはそれ以上。)に比べてかなり小さい。さらに、この方法で形成される穴の大きさと形は粒子の最終形態の基礎となる海洋生物の骨格材で決定されるので、自然界でたまたまみつけられる形態に限られる。これらの材料は移植片の移動の問題を解決するのに通していない。

多孔性を与えるもうひとつの方法は粒子の作成時の反応条件を調節することである。1985年3月5日Hatahiraに発行された米国特許第4,503,157号明

細部に記述されているように、焼結温度や圧力などの加工条件を調節することによりセラミックの微孔体積に影響を与えることは可能である。こうした方法は望みの形や大きさの細孔を作るには有効でなく、さらに、細孔の性質に影響を与えるには結晶サイズなどセラミックのその他の性質にも影響を与えざるを得ない。多孔性を与える別の方法として、焼結の前に粒子をテンプリングして粒子の集塊を作っておくやり方もある。この方法では細孔の大きさと密度をうまく制御することが特に難しい。

以上に記した事情により、組織内に移植でき、固まりや整形がやりやすく、しかも移植部位からあまり移動せず、移植後に圧縮しないような生体適合性の製品が必要である。さらに、移植時に望みの形への固まりや成形が容易にできる生体適合性の製品が必要である。しかも、強度が大きく、機械的圧迫にさらされても移植部位から移動しにくい生体適合性の材料が必要である。又、組織の内部成長を容易に許し、しかも破砕強度の大きな生体適合性の移植材料が必要である。

発明の要約

本発明は組織移植と組織培養に有用な粒子を含むが、当該粒子は生体適合性を持ち、他の生体適合性の粒子と連結するためのしかけを有している。

本発明のもうひとつの具体例は、一つ以上の貫通孔を持つか又は相互にかみあう形をした生体適合性の粒

子を含む。

本発明のもうひとつの具体例は、直径が約3000マイクロメートル（ミクロン）よりも小さくて貫通孔のあるセラミック粒子を含む。

本発明のもうひとつの具体例は網状の製品を含む。この網はシート又はフィルムを含むか又は多数のストランドを含むことがありうるが、そのストランドは貫通孔のある生体適合性の粒子多数を含み、各粒子はそれぞれの貫通孔を通るフィラメントに位置決めされている。多数の連結用のフィラメントがこれらのストランドを相互に連結している。

本発明のもうひとつの具体例はクエブ状の製品を製造する工程を含む。この工程には貫通孔のある直径約3ミリ（mm）以下のセラミック粒子を提供することが含まれる。しなやかな材料を各粒子の貫通孔に通し、セラミック粒子のストランドを形成する。このセラミック粒子のストランドからさらにクエブ状あるいはロープ状のセラミック製品を形成する。

本発明のもうひとつの具体例は生物学的組織移植の方法を含む。この方法では、生体適合性で直径約3mm以下、破砕強度が少なくとも4ポンドの多数のセラミック粒子を移植する。

図面の簡単な説明

第1図は貫通孔のある1個の粒子の斜視図；

第2図は第1図の粒子を2-2の線に沿って示す水平

断面図；

第3図は第1図の粒子を3-3の線に沿って示す垂直断面図；

第4図はストランドに通した貫通孔のある粒子多数から成る織物製品の斜視図；

第5図は相互に連結された粒子でできた螺旋方向のストランド多数から成るロープ状製品の平面図であり、この場合各層はひとつ外側の層よりも突き出ている；

第6図は載下状の構造体の中に入れられた多数の粒子の平面図であり、中の粒子を示すために載下の一部が切り取られている。

詳細の説明

本発明は、移植片、成長基盤、あるいは他の医学、歯学、生物工学的応用で使うための生体適合性の材料の供給に係わる。この材料は柔軟な形態をとることができるので、必要な医学、歯学、獣医学、生物学あるいは組織成長の用途に合わせて材料を容易に整形できる。本発明には連結のためのしかけを持つ粒子が含まれ、又、粒子に連結のためのしかけがあるかないかにかかわらず連結されている多数の粒子も含まれる。

ひとつの実施例では、この材料は粒子同士を連結する手段を持つ粒子の形にできる。連結するとはすなわち、望みの場所以外に粒子が移動するのを拘えるために粒子の相対的な運動を制限するのである。粒子を相互に連結する手段としては粒子を貫く貫通孔（連結部

体をそこに通せるか又はそこに入れられる）、及び相互にかみあうような粒子の外形が含まれる。このようにして、本発明により、相互に連結できるようにした粒子がもたらされる。ここで強調しておきたいことは、粒子は連結のためのしかけを持つてはいるが、こうした連結をしない場合でもこれらの粒子には用途があるということである。例えば、貫通孔のある粒子は、糸に通す、ネットにする、複合材料に入れる、あるいは以下に詳述される他の手段によつて粒子を連結するのに貫通孔を利用できるため、相互連結に通している。しかしながら、そうした相互連結が利用されないときでも粒子が相互連結の手段を持つていることは有用である。なぜなら貫通孔が有益で制御可能な内部成長の場を組織に与えるからであり、特に多孔性粒子などの相互連結の手段を欠く粒子と比較して、粒子の強度をひどく損なわずに組織内部成長の場をもたすのに使用できるからである。

本発明には又、相互に連結された多数の粒子が含まれるが、それはこれらの粒子の全部又は一部が相互連結の手段を持つているか、あるいは全然持たないかには関係がない。相互連結はクエブの中への分散、接着、あるいは捕捉によつてできる。クエブは、ポリマーフィルムなどのようなフィルム又はシート、フェルトや不織布などのような不規則に連結された多数の繊維、あるいは又、除かれたか、クロシエット編みか、編み

組織、紡がれているか、又はニット織みのウエブなどのように組織的に連結された繊維、フィラメント又はストランドでもありうる。相互連結の形態は組織又はロープ状でもありうる。相互連結は、粒子をポリマーなどのような柔軟な材料でできた型や枠の中に分散させることによつても達成できる。粒子が相互連結のための手段を持つ場合は、硬化可能な樹脂材料などのような硬い材料の中で分散させることによつても相互連結ができる。好ましくは組織の内部成長を通過させるような材料の網下に粒子を囲むか又は包むことができる。

本発明の個々の粒子と相互連結された多数の粒子は多くの利点を持つている。これらの粒子は以前は非多孔性で貫通孔のない粒子でしか得られなかつたような大きさの破砕強度を持ち、望ましい程度、浸透度、速度、種類の組織内部成長を得るために好きな大きさの貫通孔を持つことができる。外部表面と内部表面を持つこれらの粒子は組織の内部成長の場を余分に提供できるし、組織が粒子を貫通して成長することにより従来の中身の詰つた粒子に比べてしつかりした塊ができ、移動しにくくなる可能性がある。ウエブ状又は布状のセラミック製品はセラミック粒子の移動を抑えて安定させると共に、整形、切断、縫合ができるので手術前あるいは手術中に材料を移植部位に適合させることができる。

固体であるポリマーすべてを含む。生体適合性材料の中でも好ましいのはセラミック材料、さらに好ましくは燐酸カルシウム材料、最も好ましいのはハイドロキシアパタイトである。

本発明の1つの特徴によれば、貫通孔のあるセラミックまたは生体適合性材料の粒子で直径が約3ミリ以下のほぼ円筒形をしたものを提供する。「貫通孔のある」とは、粒子が粒子本体を貫く少なくとも一つの機械的に形成された穴又は通路を持つという意味である。貫通孔のある粒子として好ましいのはビーズ又はトーラスの形をしたものである。

貫通孔は機械的に形成されるが、機械的とはつまり、乾燥プレス、押し出し、鍛造、アイソ静水圧プレス、あるいは鍛造工程後のドリルや切削の必要のないように除去可能な材料の周りに形成するなど、機械的工程によつて貫通孔が作られるということである。粒子はセラミックや生体適合性材料がそれぞれ持つている望ましい性質、例えば生体適合性、熱安定性、化学安定性、熱及び電気絶縁性、強度などを持つように製造される。貫通孔のある粒子は従来の多孔性粒子に比べてより優れた強度の性質を持つている。例えば、本発明によれば、ハイドロキシアパタイトから作られた粒子は破砕強度が約1ポンド(4.5kg)よりも大きく、一般に約4ポンド(1.8kg)から約18ポンド(8.2kg)の間である。個々の粒子の破砕強度は粒子

本発明の粒子は生体適合性の材料でできているが、その理由はこれらの粒子が骨や歯の移植又は補綴などのように獣医学、生物工学、歯学、又は医学での使用を意図されているからである。本明細書中で使われている「生体適合性」とは、意図された用途に関しては特に、生体に対して実質的に有害な影響がないという意味である。手術や移植においては「生体適合性」とは実質的に重大な拒絶反応がないという意味である。本発明では多くの生体適合性材料が使用できるが、その中に含まれるものとして、ハイドロキシアパタイトのような燐酸カルシウム・セラミック材料、及びウイトロカイト(ベータ型)のような燐酸三カルシウム、β燐酸カルシウム、燐酸八カルシウム、カルシウム・フロムアパタイト、燐酸四カルシウム、他のセラミック材料、例えば燐酸カルシウム、燐酸カルシウム、アルミナ、ゾルコニア、例えば燐酸カルシウムガラス生体適合ガラス、ガラス質炭素及び熱分解炭素、金属、例えばステンレススチール、タンタル、タンタル合金、チタン、チタン合金、コバルト・クロム合金樹脂ポリマー、例えばポリメタクリレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリラクチド(ポリ乳酸)、ポリグリコリド(ポリグリコール酸)、ダクロン、ナイロン、アクリン、コラーゲン、上記あるいは類似した移植可能材料の混合物がある。本明細書中で使用したように、「樹脂ポリマー」とは室温で

の向きに依存してある程度変化する。ハイドロキシアパタイトの粒子が円筒の縦方向の軸にほぼ垂直の圧力を受けた場合の破砕強度は約4.6ポンド(2.1kg)である。円筒の縦方向の軸にほぼ平行な力がかつた場合の破砕強度は約17.4ポンド(7.9kg)である。このように個々の粒子の破砕強度には方向性がある。不規則な方向を向いた多数の粒子の実効的な破砕強度は垂直及び平行方向の破砕強度の中間、すなわち約4ポンド(1.8kg)から約18ポンド(8.2kg)の間になる。多数の粒子が以下に述べるような規則的な方向性を持つている場合、粒子の塊は破砕強度にある程度の方向性を持つ。それゆえ、粒子は圧迫が最大になると予面される方向に最大の強度を持たせることができる。貫通孔の方向は又、内部成長が最も速くなる、ひいては強度が増えるような方向に向けることも出来る。

破砕強度の個々の値は粒子を作る材料に依存して変化する。どのような生体適合性材料を使つた場合でも、本発明の粒子は同一材料でできた従来の多孔性粒子と比べて優れた破砕強度を持ち、同様な材料でできた多孔性あるいは非多孔性の生体適合性粒子と比べて破砕強度に方向性がある。

生体適合性粒子として好ましいのは、理論密度の約90%以上、好ましくは約95%以上、より好ましくは約98%以上の密度を持つた密度の大きいセラミック材料から成るものである。ここでいうところの密度

の決定は定義上も測定上も問題をばらんでいる。これらの問題は材料の密度が密度決定の空間的尺度によって影響されることに関係している。例えば、粒子の中に意図的に開けられた貫通孔が密度決定の基礎になる質量と体積に含まれるような尺度である場合は、その尺度が意図的に開けられた貫通孔よりもかなり小さくて貫通孔の体積と質量が密度の決定から除外される場合と比べて、密度の値はより小さくなるであろう。この尺度が定義されない限り、ここでいうところの密度にはほとんど意味がない。ここでは、特別の記述がない限り、個々の粒子の密度は意図的に開けられた貫通孔が密度決定の基礎になる質量と体積に含まれないような尺度に基づいて決定される。

本発明の利点の一つは、粒子の大きさに対する貫通孔又は細孔の相対的な大きさを制御することによって粒子の塊の密度を制御できることである。平均的な粒子間体積とその形状を決定する望ましい形に粒子を形成することによって密度をさらに制御できる。セラミツク材料の理論密度はその構成によつて異なる。純粋なヘイドロキシアパタイトの理論密度は3.15グラム/立方センチである。ペルマのヘイドロキシアパタイト粒子のタップ密度は約1.83グラム/立方センチであるが、この技術分野で良く知られているように、粒子の形と大きさの分布によつて異なる。タップ密度は意図的に開けられた貫通孔及び粒子間スペースの質量

速度は、少なくとも細孔サイズ約100ミクロンまでは、細孔サイズが大きくなるにつれて大きくなることを見いだされた。それゆえ、本発明によれば、粒子の貫通孔及び粒子全体の大きさを選択することにより、組織の内部成長の種類、速度、及び浸透度を制御できる。さらに、粒子の貫通孔を選択することにより、望みの強度又は望みの強度方向性を与えることが出来る。一般に、負荷がかかる応用では、負荷のかからない応用に比べて、貫通孔が小さくて外径の大きな粒子が必要となる。再吸収可能な成分の場合、再吸収は粒子の表面積に関係するので、望ましい溶解速度を得るために貫通孔の大きさと形と数を選択できる。

本発明によれば、貫通孔の大きさを制御できるだけでなく、貫通孔の形、数、及び分布も制御できる。本発明によれば、貫通孔は卵形、四角形、三角形、六角形など円形以外の断面を持たせることも出来るし、縦軸方向に折つたり曲げたりもできる。貫通孔はフィラメントを通せるような形と大きさであること、すなわち、フィラメント（好ましくは融合材料）が通れるだけの直径を持ち、フィラメントを挿入したり通したりするのに邪魔になるほど折れたり曲がったりしていないことが好ましい。二つ以上の貫通孔をつけることもできるし、貫通孔同士が交差するようにも別々になるようにもできる。これとは対照的に、従来のセラミツク小粒子の製造工程は細孔の形、数、特徴に影響を与

と体積を含んでいる。

多くの医療従事者が骨や歯の移植材料のための最適な細孔サイズ（ポアサイズ）について研究してきた。

例えば、ある人々は骨状組織の成長には細孔サイズとして少なくとも40から100ミクロンが必要であることを見いだした。別の研究は、硬骨の適正な内部成長には細孔サイズとして少なくとも約100ミクロン、好ましくは少なくとも約150ミクロン、最適な値としては少なくとも約200ミクロンが必要であるとしている。本発明の粒子の利点は望ましい結果を得るために貫通孔の大きさを製造中に、以下に述べる製造法を使って、積極的に決定できることである。それゆえ、上記の大きさのパラメータが有効であると仮定すれば、本発明の粒子が硬骨の内部成長が望まれる応用を意図している場合、粒子は貫通孔の直径を100ミクロン以上、より好ましくは200ミクロン以上にして作ることが出来る。もし何かの理由で硬骨をあまり内部成長させずに骨状組織を内部成長させたいときは、貫通孔の直径は100ミクロン以下に制限することもできる。同様に、もし骨状組織を内部成長させずに軟骨状組織を内部成長させたいときは、粒子の貫通孔の大きさを約5ミクロンから15ミクロンにして作ることも出来る。さらに、ある人々は組織の内部成長の速度および/または組織の内部成長の浸透度が細孔サイズに関係していることを見いだした。一般に成長

えるために化学的、生物学的、熱的、あるいは物理的（例えば、架橋形成）過程に依存していた。

粒子の製造に好適なセラミツク材料はヘイドロキシアパタイト、磷酸三カルシウム、あるいはそれらの混合物である。ヘイドロキシアパタイトは例えば歯槽隆起の増大、骨の萎縮、あるいは他の病変、外傷、又は遺伝的異常による骨の欠陥などのような非再吸収的応用に特に有用である。ヘイドロキシアパタイトは特に生体適合性であり、放射線不透過性で、高密度、高純度、多結晶微粒子に形成できる。磷酸三カルシウムは再吸収的応用、例えば歯槽学的欠陥で骨が徐々に内部成長して支えになる場合などに有用である。本発明で使える他の種類のセラミツク材料としては、 Al_2O_3 、 ZrO_2 、ピロ磷酸カルシウム、磷酸八カルシウム、カルシウム・フロムアパタイト、磷酸四カルシウム、炭酸カルシウム、SiCのような炭化物、SiNのような窒化物、例えば磷酸カルシウム、ガラス又は「バイオガラス」などのガラス、ガラス状又は熱分解炭素、他の移植可能なセラミツク材料および/または上記の混合物が使用できる。貫通孔のある粒子を形成するには非セラミツク材料を使うことも出来るが、それは例えば、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、CoCr合金、チタン及びチタン合金、タンタル及びタンタル合金、ポリ乳酸ポリマー、ポリグリコール酸ポリマー、ポリウレタン、ナイロン、アル

リン、天然、加工又は修飾コラーゲン等、あるいは又、上記のセラミックス材料と他のセラミックス材料又はセラミックス材料との混合物、あるいは一つの成分構成を持つ粒子と他の成分構成を持つ粒子との混合物である。

好ましい粒子形状は二つの同軸な円筒表面で定義される円筒殻である。第1図にみるように、好ましい粒子10は全体に円筒形12をとり貫通孔14がそれを買っている。粒子の長さは上面16と下面18の間の距離として定義される。長さは約3ミリ以下、好ましくは約225ミクロンと2000ミクロンの間、より好ましくは約300ミクロンと1000ミクロンの間、最も好ましくは約700ミクロンである。粒子の直径、すなわち粒子の外側の円筒壁の直径は約3ミリ以下、好ましくは約425ミクロンと2000ミクロンの間、より好ましくは約500ミクロンと1000ミクロンの間、最も好ましくは約925ミクロンである。円筒形の粒子の長さは直径より長くも短くも、あるいは直径に等しくもできる。長さの外径に対する比は、好ましくは約0.5と1.5の間、より好ましくは約0.75である。これらの粒子はこうして一般に-18から+40のメフシサイズ範囲に収まる。この範囲の大きさを持つ粒子はある程度流動体的な性質を持ち、帯にこうした粒子の塊は望みの場所に押し込んだり注入したりして望みの形に合わせることが出来る。

される。

ヘイドロキシアパタイトを用いる好ましい方法では、供給材料はNewesleyとHayakがOrganic Synthesis, Volume 6, 1963で記述したスラリーから作られる。このスラリーは結合剤、可塑剤、制凝剤、解凍剤などの有用な添加剤と混合される。添加剤としては、ポリエチレン・グリコール、Carbowax 8000、ポリビニルアルコール、セルロース誘導体、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、オレイン酸、又は水などを加えることが出来る。スラリーを噴霧乾燥してできる微粒子状物質は自由に流れるので金型のくぼみを簡単に満たすことが出来る。流れやすい性質を確実に得るには微粒子物質の直径は約100ミクロン以下が好ましく、又、例えば粒子の集塊化を最小限にするために乾燥しているのが好ましい。この粉状ヘイドロキシアパタイトから成る乾燥微粒子を金型のくぼみに入れて機械的に圧縮して形を作る。金型のくぼみには最終製品の貫通孔を形成するマンドレル又はコア・ロッドがある。後の焼結中に起こる収縮を考慮して、生成形体は望みの最終的な大きさよりもやや大きくなっている。それゆえ金型のくぼみは出来た生成形体が焼結によつて直径3mm以下となるような直径になる。金型の直径は好ましくは1.5mm以下である。満たされたくぼみに十分な圧力がかけられて、手で取り扱える生成形体となり、生成形体は効率的に焼結され、最終的な望みの形にな

好ましい粒子の貫通孔14は粒子の外側の円筒形の表面とは同軸の円筒形の表面である。貫通孔14は好ましくは上側表面16から下側表面18まで通じている。貫通孔14は約500ミクロンから1000ミクロン、あるいはそれ以上でもありうる。貫通孔14は好ましくは直径が約500ミクロン以下、より好ましくは直径が約150ミクロンから400ミクロンの間、最も好ましくは直径が約225ミクロンから300ミクロンの間である。

上記の好ましい粒子の大きさの範囲は、歯槽隆起の増大での使用を意図した粒子に関するものである。本発明の範囲内に入る粒子の寸法、形、他の特徴は、例えば粒子が歯槽隆起の増大以外の応用を意図されている場合には、上記の好ましい大きさと形からはずれることもある。

本発明の粒子を製造する方法は数多くある。セラミックス粒子を形成する方法として好ましいのは金型プレスである。セラミックスは金型に簡単に入るくらいの大さの乾燥した粒子に形作られる。粒子は結合剤、制凝剤、金型プレス法で普通に使う他の添加剤と混合され、焼結により望みの最終製品の大きさと形にできる生成形体を作るために、必要な大きさと形の金型に入れられる。混合物は金型に入れられ、プレスされて手で扱える生成形体が作られる。生成形体は金型から取り出され、最終的な焼結粒子を製造するために焼結

る。かける圧力の大きさは、生成形体に望まれる密度、焼結による収縮として許される程度、その他この技術で知られている要因に依存する。プレスは少なくとも約69000 kPa (約10000 psi) で為されるのが好ましい。好ましくは90ストローク/分がそれ以上の速いストローク速度で、アンビル型のプレスを使うことができる。生成形体の密度を高くするために対向動作ペンチを使うことができる。

粒子の角を丸めたい場合はタンブラーやボールミルの中でのことが出来る。粒子が十分たくさんあれば媒体は必要ではない。角を丸めた生成形体粒子は焼結の前に洗浄、乾燥される。別の方法として焼結の途中でミリングして丸みをつけることもできるが、この場合ミリングの時間が長くなる。

生成形体は金型又はミルから取り外され、少なくとも90%の焼き締まりが達成されるような温度、圧力、時間、及び雰囲気条件で焼結される。生成形体は焼結の前に素焼きすることが好ましい。3時間かけて1000℃まで昇温し、1時間素焼きするというやり方ができる。大量のセラミックスを加工するときは1時間100℃の加熱で300℃まで上げ、そこで1時間均熱してから3時間かけて1000℃まで昇温して、1時間均熱するというやり方ができる。焼結は約1000-1200℃で均熱時間0.1時間から10時間が好ましい。

ヘイドロキシapatite以外の材料が使われているときには乾燥プレスの詳細、例えば使用する添加剤、金型の圧力、焼結温度と雰囲気、焼き締まりの助剤、均熱時間などは、セラミックその他の材料の特性に合わせて変化する。金型プレスにより、大きさ、形、多孔性、密度、及びその他の物理的性質が実質的に均一な粒子を製造できる。

本発明のセラミック粒子を製造する他の方法としては、押し出し、鍛造、アイソスタチック・プレス、ホット・プレス、及び射出成形などがある。望みの材料を分解性の支持体の上にのせて、支持体の分解の後で望みの形が残るようにすることもできる。さらに又、水に漬けるなどして望みの形に切断、分解するという作り方もある。チューブの形をしたものを望みの大きさと形の粒子に分解したり割つたりすることもできる。切断は加熱前、無焼きの後、あるいは焼結の後に行なうことができる。

1つの方法によれば、上記のNewberryとHayekの方法で製造されたヘイドロキシapatiteのスラリーを、部分乾燥などの処理により、押し出し成形可能な形態にすることができる。ヘイドロキシapatite・セラミック前駆体材料の押し出し可能なスラリーはチューブ状に押し出すことができ、このチューブ状のものを無焼きの前後又は最終焼結の後で分解して円筒状の物体にすることができる。

合うような二種類以上の粒子形として提供することが出来る。

貫通孔のある粒子と同じように、相互かみ合い粒子もセラミック、金属、ポリマー、有機材料などの数多くの生体適合性材料で作ることが出来る。相互かみ合い粒子を製造する方法としては金型プレス、押し出し成形、アイソスタチック・プレス、ホット・プレス、及び鍛造などが挙げられる。セラミック粒子は、貫通孔のある粒子について述べた方法と類似した方法で、金型プレスにより作るのが好ましい。しかし、相互かみ合い粒子の場合、金型プレス製の貫通孔のある粒子において貫通孔を形成するのに使ったようなマンドレルを金型プレスのくぼみに入れることは必要な場合も必要でない場合もある。

本発明のさらにもう一つの特徴は多数の生体適合性粒子を相互に連結された形態で提供することである。

多数の粒子を柔軟な媒体によつて相互連結することができるし、少なくとも一部の粒子が相互連結の手段を持つている場合にはかなり硬い媒体によつて相互連結することもできる。相互連結の手段を持つ多数の粒子は実質的に成形不能な状態で提供することができるが、それは例えばポリメタクリレートのような樹脂タイプの媒体又はプラスターのような非樹脂材料といった硬い媒体で相互連結されている多数の粒子によつて実現される。この具体例では生体適合性粒子は

非セラミック粒子はプレス、鍛造、スタンピング、射出成形、粉体圧縮、及び押し出し成形などの様々な方法で形成できる。どの方法を選択するかは粒子の形と使用する材料に依存する。

本発明のもうひとつの特徴は、連結の手段として粒子同士がある程度まで相互にかみ合うような外形をした生体適合性粒子を提供すること、及びそうした粒子を多数提供することである。本発明のこの特徴には、相互にかみ合う形になつていてほとんどすべての粒子が少なくとも他の一つの粒子と連結されているような多数の生体適合性粒子も含まれている。この特徴に関しては本発明の生体適合性粒子は円筒形以外の形にも製造されうる。特に、個々の粒子が貫通孔の有無にかかわらず互いにある程度かみ合うような形に作ることができる。こうしたかみ合いは、生物学的移植のように粒子の移動を抑えたい場合に有用である。マクロな尺度でみれば、このような相互にかみ合う形の持つ効果は粒子の集団のみかけの粘土の増加として現われる。

この相互かみ合いを得るために使える粒子形は数多いが、三日月すなわちC字形、馬蹄形、釣り針形、S字形、L字形、星形、及び類似の形が挙げられる。粒子を注射器で注入したい応用の場合、移植の前に相互かみ合い粒子を「バイナリー」の形態で、すなわち同じ形同士ではかみ合わないが他の形と接触するとかみ

合い性又は柔軟な媒体に浸漬させることができるが、この媒体は第二の材料としての触媒又は「エポキシ」接着剤のように反応剤と熱るか混合されて硬化しうるものである。こうした方法は手術の移植部位に正しく合うように手術前に決められた形に塊を硬化させることによつて実施できる。別の方法として、多数の粒子を硬化可能な材料の中に分散させて、それを移植部位に入れてから硬化する前に正しく整形することもできる。

相互連結材料が「柔軟」か「硬い」かは部分的には相互連結された多数の粒子がどんな応用を意図されているかに依存する。本明細書中で使用したように、「柔軟」を材料とは、一般にいくらか非弾性的に変形できて、その媒体で相互連結された多数の粒子が望ましい輪郭になる程度に成形可能なものをいう。例えば多数の相互連結された粒子から成る製品が歯槽隆起の増大に使われる場合、もしその製品が外科医の指で加えた圧力くらいの普通の圧力で非弾性的に変形して既成の歯槽隆起にじつくりはまるような輪郭になる場合、その製品は成形可能であるという。もしその製品が、例えば、外傷を受けた頰骨の上に増大層を築くのに使われるとしたら、頰骨は歯槽隆起ほど曲がっていないので、成形可能製品としては非弾性的な変形能力がやや少ないものが必要になる。この意味で成形不可能な製品とは、望む輪郭にするための非弾性的な変形が、

例えば通常の手荷物の条件ではできないので、望みの形に製造するかあるいは研削かのごり切所で望みの輪郭に再整形しなければならない製品のことである。

粒子が柔軟な媒体で相互連結されている場合、多数の粒子として好ましいのは、少なくとも1種類の粒子が直径約3ミリ以下で当該多数粒子が好ましくは-18から+40メッシュのものから成るものである。これら多数の粒子は当該の各生体適合性粒子を少なくとも他の一つの当該粒子と相互連結する柔軟な材料と共に使うのが好ましい。このやり方によれば、基盤にある粒子物質の持つセラミックス、金属、又はプラスチックのような硬度、化学的・熱的安定性を持ち、同時にある程度の成形可能性があつてそのため通常の形態の金属やセラミックスのような硬い堅固な材料では不可能なやり方で整形および/または結合が可能な粒子の塊を提供できる。こうした成形可能な製品は粒子に貫通孔がある場合貫通孔に方向性を与えることにより、前記のように望ましい組織内部成長の能力を与えたり、破砕強度に方向性を持たせるに使うことができる。成形可能な製品はシート又は網状の材料として供給できるし、あるいは柔軟な媒体で相互連結された生体適合性粒子でできた成形可能なブロック又は粒としても供給できる。

本発明のもうひとつの特徴は柔軟に相互連結された多数の生体適合性粒子から成っている。この生体適合

性が好ましく、又実用適合材料でできていてもよい。糸通しに使える材料は数多くあり、ガフト、クロム・ガフト、その他のコラーゲンベースの材料、ポリグルコン酸、ポリ乳酸、ポリジオキサノン、ポリガラクトン酸などの再吸収可能な適合材料を挙げられるがこれらに限られるわけではない。再吸収不可能な糸通しの材料としては絹、ナイロン、ポリエチレン、ステンレス・スチール、タンタル及びタンタル合金、チタン及びチタン合金、CoCr合金、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリメチルメタクリレート、ポリラクチド・ポリマー、ダクロン、アルリン、及び類似物、それらの混合物や組み合わせなどを挙げることができる。

性粒子はセラミックス、金属、ポリマー、有機材料、本発明に有用であると本明細書中で開示された他の材料のどれで作られていてもよい。

ウェブ状の製品は、糸を通す、ニットにする、織る、クロシエットにする、紡績する、編み紐にする、ロープに作る、などの工程で製造できる。ウェブ状の製品は又、粒子を柔軟なウェブ又はシートに接着することによつても製造できる。好ましい工程では貫通孔のある直径約3ミリ以下の多数のセラミック粒子を柔軟な材料の糸でビーズのようにして通す。こうした糸通しは貫通孔を糸に通しやすいように方向づけるためのトレイその他の道具を使うなどして手作業でできる。糸通しは又、ビーズを糸に通す機械を使つて機械的に行なうことも出来る。セラミック粒子を通した糸は万一柔軟な材料が切れたり離れたりしたときに粒子が糸からはずれないように処理を施すことが出来る。そうした処理法としては、結び目を作る、ループにする、柔軟な材料の糸を複数使用、熱処理をする、化学反応を利用する、接着剤を使う、その他の類似の方法が挙げられる。

ビーズに通す糸となる柔軟な材料は貫通孔に通すことさえできればどんな材料又はその組み合わせでもよいが、好ましくはフィラメント、糸、又はヤーン材料がよく、又、生体適合性のものが好ましい。柔軟な材料は適合材料と同程度の柔軟性と引張り強度を持つ

ストランド状のセラミック製品はさらにウェブ状のストランド状製品を供給するのに使えるし、ニット編み、織り、クロシエット、編み紐、ロープ又は不織布作りなどの方法で網状又は布状のセラミック製品を製造するのに使うことも出来る。縦と横の糸、フィラメント又はヤーンの両方又は片方をセラミック粒子に通すことによつてセラミック・ビーズを織られた製品に導入できる。これを行なう方法の一つは縦横両方のフィラメントとしてセラミック粒子をビーズに通したものをを使うことである。こうした方法で作ることの出来る製品のひとつが第4図に描かれている。この実施例では貫通孔のある多数の粒子10がフィラメント20で通されている。糸で通された粒子が布状材料26の縦20と横24のストランドを構成している。第4図に描かれた布状の製品は織られた製品で縦糸と横糸の両方がセラミック粒子のビーズに通されているもののひとつの具体例に通じないことが理解されるべきである。本発明によれば、他にも異なる織り方で織られた製品が供給できる。織られた製品を製造するもう一つの方法はナープ・ヤーン又は第2のフィラメントでビーズに通したストランドを、例えば縦ストランド上のビーズ粒子を横のフィラメントが粒子の貫通孔を通れるように整列させることによつて、相互連結する方法である。3番目の方法は各セラミック粒子に2つの貫

通孔、すなわち一つは縦のフィラメント用でもう一つは横のフィラメント用、を与える方法である。布状の製品は好ましくは切断その他の変形時にセラミック材料があまりほどけたり失われたりしないように作られているべきである。布状の材料のペルグの密度と成形可能性的の程度を制御するためにニットや織りのきつさを調節できる。きつい織り又はニットにより比較的堅固な、しかしそれでも切断したり縫合したりできる製品ができる。布状の材料は単層のセラミック粒子から構成されることも可能だし、多層のセラミック粒子という形態もとれる。多層の製品は独立に作った単層のセラミック粒子を接着材料、縫い、縫合、くくり、あるいは同様の方法で多数接着することによつても作れるし、あるいは一つの多層製品として織つたりニットにしたりもできる。

本発明により製造されたロープ状製品の具体例が第5図に描かれている。相互連結可能な多数の粒子30が直線的に相互連結されて多数のストランド32を形成している。そうしたストランド6本が螺旋状によりあわされて右巻き螺旋のコア34を形成している。第2グループのストランド32はコア34のまわりに左巻き螺旋状によりあわされて第1被覆層36を形成する。第3グループのストランド32が第1被覆層36のまわりに右巻き螺旋状によりあわされて第2被覆層

38を形成する。第4グループのストランド32が第2被覆層38のまわりに左巻き螺旋状によりあわされて第3被覆層40を形成する。第5グループのストランド32が第3被覆層40のまわりに右巻き螺旋状によりあわされて第4被覆層42を形成する。ロープ状の製品の端は結合材料で多数回縛られてほどけるのを防いでいる。図解しやすいようにコア部分34、第1、第2及び第3被覆層36、38、40はそれぞれ第1、第2、第3及び第4被覆層36、38、40、42から突き出ているように描かれているが、被覆層42、40、38、36とコア34は同じ所で終端となり、ぶつ切り切れたロープ状の製品になるのが好ましい。コア34と被覆層36、38、40、42の中のストランドの数を変えたり、螺旋状のストランドの角度と方向を変えたりして、数多くの異なる直径を持つたロープ状の製品を作ることが出来る。ロープ作りの技術でよく知られているように、数多くのロープ状製品自体を共に螺旋状によりあわせることもできる。ロープは様々な長さで作れるが、好ましくは25-100mmの長さで4-12mmの直径に作るべきである。

本発明による生体適合性粒子は外部容器構造体、すなわち、「靴下」との組み合わせにすることもできる。この靴下構造体のひとつの実施例が第6図に中の粒子がみえるように靴下の一部を切り取つた形で描かれて

いる。粒子50は相互連結の手段があつてもよいし、相互連結の手段がなくてもよい。第6図に描かれた実施例では相互連結の手段を持つ数多くの生体適合性粒子50が直線的に相互連結されてビーズのストランド52を形成している。ストランド52は撚りあわされて螺旋構造になつている。円筒筒形をした靴下54は螺旋状に撚りあわされたストランド52の外側にあつて靴下又はソーセージ状の構造を形成している。靴下54は1本以上の螺旋状に巻かれた結合材料のフィラメント56でできている。結合材料56の端58は一端に束ねられ、そのまわりは結合材料でできた他のストランド60で数回巻きつけられてほどけるのを防いでいる。靴下54は図に示したように結合材料56を螺旋状に多数回包んで作ることもできるし、あるいは織つたり、ニット編みしたり、他のやり方、例えばポリマーやコラーゲンで組織の内部成長が容易に浸透できるすきま又は開口部を持つた靴下又は入れ物を作つてもよい。生体適合性粒子50は必ずしも撚りあわされた螺旋状に作る必要はなく、例えばストランド同士を互いに円筒筒状に結んでもよい。さらに生体適合性粒子50は相互連結されている必要はなく、靴下又は入れ物54の中に乱雑に詰めこまれていてもよいが、ただし靴下54は生体適合性粒子50があまりこぼれてない程度に十分きつく収められている必要があり、

又、置みの組織内部成長が靴下54を通つて生体適合性粒子50のまわりや中で起こるのに十分な程度には撚り又はニットがゆるいことが好ましい。

クエブ状、布状、ロープ状、あるいは靴下状の製品の製造に有用な粒子としては、一般にここで定義された生体適合性材料からなるとどんな粒子でもよいが、特に前出の第1図から第3図を用いて記述された貫通孔のある粒子を挙げることができる。貫通孔14の形は望ましい組織内部成長と強度の特徴をもたらしただけでなく、透過しに用いる置みの柔軟材料と針などの道具を透過するのに十分な大きさを持つという意味で透過しを容易にする。織り方や編み方によつては各セラミック粒子に複数の貫通孔を与える必要があるかもしれないが、それは例えば一つの貫通孔を縦のフィラメントに使い、もう一つを横のフィラメントに使う場合などである。

本発明のクエブ状又は布状製品を製造するのに、金属、ポリマー、再構成コラーゲン又は骨様材料など、セラミック粒子以外の生体適合性粒子を使つてもよい。

クエブ状のセラミック又は生体適合性製品を製造するもう一つの方法はシート状のポリマー又はコラーゲン・タイプの材料、不織繊維のクエブ、又は織布などの柔軟な材料でできた相互連結材料中に粒子を混ぜ入れることである。混入の方法としては接着性物質に接

着させる。粒子を相互連結材料に包み込む、あるいは相互連結材料の繊維中からさせることができる。セラミック又は生体適合性材料が前出の第1図から第3図を用いて記述された貫通孔のある粒子の形態をとっている場合、相互連結材料は貫通孔に入り込んで粒子を固定することができる。細孔のおかげで、貫通孔のない粒子を固定するのに必要な量よりも少ない相互連結材料で済む。さらに相互連結材料を再吸収可能な材料にして、再吸収の後貫通孔が組織の内部成長の場となるようにすることもできる。

生体適合性の製品は、ポリマー又はコラーゲン製の織られた、又は不織のウェブ、又はシートなどの柔軟な材料に粒子の層を敷布することによって作れる。粒子には貫通孔や相互にかみ合う形などの相互連結の手段があつてもよいし、相互連結の手段がなくてもよい。

柔軟な材料としては好ましくは生体適合性のものがよく、再吸収可能な材料を含んでもよい。粒子の敷布のしかたとしては混ぜたり、スプレーしたり、粒子の塊の中に第2の材料を拡散せたりするなどがある。粒子の層は、熱結合、化学結合、液体注入、機械的相互かみ合い、又はカレンダー・ロールのような圧力結合によって、ウェブ又はシートに接着することができる。

相互連結の手段を持つ粒子及び相互連結された多数

の粒子の主要な応用は、例えば外傷や病気によって惹き起こされた骨の欠陥に対する骨増強の増大治療、軟骨や皮膚の増大、修復又は治療など、動物又は人間の骨構造の増大である。成形可能な製品は移植部位の表面に合わせた形になり、再吸収可能で柔軟な材料と結合材が再吸収される間に組織が内部成長して粒子を固定するまで、セラミック粒子をその場所に保持する。この製品はシートを丸めて望みの直径にしたり、切断したり、重ねたりなどして外科医が望みの形に整形することができる。貫通孔のある粒子で布状の製品に混ぜ入れられていないものの用途としては、以下の文献に記述されたハイドロキシアパタイト粒子による骨増強増大でよく知られているやり方で粒子を骨増強増大に使うことが出来る：Victor J. Matukas, Alveolar Ridge Augmentation in Edentulous Patients, John M. Kent et al., "Alveolar Ridge Augmentation Using Non-resorbable Hydroxylapatite With or Without Autogenous Cancellous Bone" (非再吸収可能ハイドロキシアパタイトを自己繁殖性多孔質骨と共に、あるいは単独で用いた骨増強増大)；Journal Oral Maxillofacial Surgery, 41:629-634, 1983; Sanford S. Rothstein et al., "Use of Durapatite for the Rehabilitation of Resorbed Alveolar Ridges" (再吸収された骨増強増大の再生におけるデュラパタイトの使用), Journal American Dental Association,

Volume 109, 571-574, October 1984; Gorth E. Griffiths, "New Hydroxylapatite Ceramic Materials: Potential Use for Bone Induction and Alveolar Ridge Augmentation" (新しいハイドロキシアパタイト・セラミック材料；骨の誘導と骨増強増大の増大におけるその使用可能性), Journal of Prosthetic Dentistry, Volume 53, 109-114, January 1985; E. Fischer-Brandies, "The Resorption of the Alveolar Ridge: Possibilities For Treatment and Some Perspectives" (骨増強増大の再吸収：治療の可能性と展望), Quintessence International, Volume 12, 1985, 827-831; 以上はすべて参考として引用した。

相互連結の手段を持つ粒子と相互連結された多数の粒子、例えばウェブ状、布状又は好ましくはロープ状の製品などは数多くの動物や人間の骨、軟骨、皮膚の治療と処置に使うことができる。本発明のこの特徴の中には相互連結の手段を持つ多数の生体適合性の粒子を移植することによって生物学的に移植された粒子の移動を最小限に抑えることが含まれる。柔軟な手段か粒子の外形を利用して多数の粒子を相互連結することができる。骨増強増大に用いる場合、粒子は骨膜と粘膜の下、及び歯のない部分の再吸収された隆起の上に挿入して使うことができる。ロープは組織が内部成長するまでの間動かぬように、所定の場所に結合することができる。ロープを所定の場所にはめる方

法としては、結合材で組織のトンネルの中に引張るか、注射器を使つてトンネルに注入するか、開口部にはめるか、準備したトンネルに押し込むか、これらのやり方の組み合わせか、あるいはその他既知的に許容されどんなやり方もありうる。

この粒子及び相互連結された多数の粒子は骨増強増大以外の応用でも有用である。この粒子及び相互連結された多数の粒子は歯、整形外科、顔と顔面、耳の部位、歯槽の部位などの骨の欠陥を埋めるのに使うことができる。この粒子及び相互連結された多数の粒子は軟骨タイプの増大にも使えるがその場合粒子群を通して内部成長する軟組織が半堅固な塊を形成する。例としては鼻、耳、肋骨などの軟骨の増大が挙げられる。ウェブ状又は布状の材料は特に軟骨、骨、及び皮膚の欠陥の代替、特に成形外科における変形部の修正に有用である。さらにこの粒子及び相互連結された多数の粒子、特にそれらの貫通孔、は組織成長因子のキャリアーとして使えるので組織成長を増進をますます強めることになる。貫通孔のある生体適合性粒子は神経成長のための導管を提供するのに使えるが、生体適合性粒子が例えば押し出しによって製造されるチューブや中空繊維の形で与えられていて、貫通孔が神経の成長を許すだけの大きさを持つている場合は特にそうである。この材料を使つて、切れた神経の端を貫通孔の両

端に入れ、神経線同士が最終的に融合するまで成長する場を与えるのである。この場合貫通孔又はその部分に神経成長強化因子を与えることができる。

この生体適合性粒子は貫通孔のあるものもないものも組織成長強化剤（エンハンサー）、骨形成誘発蛋白、神経成長因子など、他の物質のキャリアーとして機能できる。粒子が貫通孔のある形態をとっている場合、そうした物質を粒子の貫通孔の一部分あるいはすべてに入れておくことができ都合がよいが、特に組織成長、それも好ましくは粒子の外側だけでなく貫通孔の中での内部成長をも刺激するために都合がよい。

相互連絡の手段を持つた生体適合性粒子は細胞培養の基質として有用である。粒子の貫通孔はガラス器具の中での粒子の移動に対する安定性を与えるのに利用できるだけでなく、細胞が付着する表面積の増加、成長基質への細胞の内部成長の種類と浸透度の制御、および／または成長因子の供給に使うことができる。特に本発明の生体適合性粒子は多層の厚みを形成する際に細胞の表裏層を維持する能力がある。

本発明の生体適合性材料は押し出し工程によつて繊維の形に製造することができる。樹脂材料（例えばヘイドロキシapatite前駆物質のようなセラミック前駆材料）が押し出し可能なスラリーに作られ、繊維（例えば直径50ミクロンのヘイドロキシapatite繊維）

として押し出し成形され、この繊維は焼かれて焼結ヘイドロキシapatiteの生成形態繊維となるが、このとき理論密度の少なくとも90%の密度があることが好ましい。こうした繊維は骨の欠陥の詰め物や複合材料の強化に有用である。

布のように成形、切断、整形、縫い付けができ、なかまセラミック材料の望ましい性質を兼ね備えた材料の用途は歯学、獣医学、生物工学、細胞培養、又は外科手術といった応用に限られるわけではない。こうした材料は熱保護服や防護服などのような保護服を作るのに有用である。こうした材料は工具、航空機などの熱伝達表面として使えるが、柔軟な連結材料も耐熱性を持つときは特にそうである。こうした材料は複雑な形を、例えばその形のもの焼結する前に、被覆したり内張りしたりできる。

実験

以下の実験例は説明のために与えるのであつて限定のためではない。

実験例1

炭酸水素二アンモニウム（試薬級）254gが18リットルのプラスチック・タンクに脱イオン水9リットルと共に入れられ、透明になるまでかくはんされた。水酸化アンモニウム（試薬級）2.5リットルがそれに加えられ、3時間かくはんされた。

硝酸カルシウム4水和物（試薬級）798gが18リットルのプラスチック・タンクに脱イオン水5.9リットルと共に入れられ、透明になるまでかくはんされた。水酸化アンモニウム（試薬級）10.3ミリリットルがそれに加えられ、30分間かくはんされた。かくはんが完了した後、硝酸カルシウム溶液は定量的でろ過の遅い微細孔径フィルターによつてろ過され、18リットルの反応用プラスチック・タンクに移された。移し終わった後で反応用タンク内のかくはんが始まつた。

炭酸アンモニウム溶液の3時間のかくはんが終わると直ちに溶液を反応タンクに移し始めた。移し方は3時間にわたる滴下である。反応タンク内のかくはんは移し終わってから21時間続けられた。

反応タンク内のかくはんが終わると、ヘイドロキシapatiteのスラリーは元の体積の約1/3に沈降するまで6時間放置された。透明な上澄みを取り去られ、スラリーは元の27.5リットルの体積まで水で懸濁された。沈降／上澄み取りがさらに2回繰り返され、スラリーはIECのCentra 7型遠心機で濃縮された。収集されたペレットは含水量85%の硬いペーストであつた。総重量は380グラムであつた。

遠心、洗浄されたスラリーは約10重量%の解凍剤（Darvan 821A）と混合されて、Brookfield粘度計

で測定した粘度が約500センチポアズの溶液になつた。非金属パドルのスターラーで約15分間よく混合した後、結合剤溶液が溶液に加えられた。結合剤はポリエチレングリコール（Carbowax 8000）を蒸留水に固形物30%の濃度で混合したものである。結合剤の濃度は、ヘイドロキシapatite・スラリーの固形物含量を元にして5%である。この結合剤溶液がスラリー溶液と最低15分間よく混合され、噴霧乾燥されるまで密封した容器に保管された。

スラリーは噴霧乾燥の前によく混合された。そしてベリスタ・ポンプで毎分8000から12000回転している回転式噴霧器のチャンバーに送られた。噴霧乾燥機の流入温度は約180℃、流出温度は約110℃であつた。噴霧乾燥機のチャンバー生成物は-200メフシユと+400メフシユでふるいにかけられた。粉末はBall流量が約45秒間で、ペルクの密度が0.55グラム/cc以上、平均粒子サイズは典型的には5.5ミクロンである。ふるいにかけられた噴霧乾燥粉末は、50%の燃料油と50%のMobil Comprox EPOでできた金型潤滑剤を1%混合されてプレス用原料となる。

噴霧乾燥されたヘイドロキシapatiteはアンビル式プレスの金型中で圧縮された。金型のくぼみは外径約1.17mm（0.046インチ）でコア・ロッドの直径は0.36mm（0.014インチ）だつた。充填比は3:1

だった。生成形体の密度は理論密度 3.15 g/cm^3 の約 55% だった。

部品は酸であらかじめ洗浄された高純度アルミナのルツボに入れられた。部品は3時間かけて加熱温度の 1000°C まで加熱され、そこで1時間焼結された。

焼結は3時間かけて 1100°C まで昇温し、8時間等温に保つことにより完了した。

貫通孔のある部品の最初の密度測定値は部品の外径、厚み、及び質量を測定し、次に質量を体積で割って密度を計算することにより決定された。この方法で得られる密度は、意図的に作られた貫通孔の質量と体積を含むことになるが、理論密度の約 90% であつた。

二番目の密度測定値は ASTM C135 に類似した比重測定法により決定された。この方法で決定された密度は理論密度の約 98% 以上であつた。

部品の強度は直径方向（穴に直交）の圧縮と単純圧縮（穴に平行）の二つの方向で評価された。テストは複合引張り/圧縮テスト装置によりクロスヘッドの速度 0.35 mm/分 で実施された。部品は2個の平皿なアンビルの間に、位置ずれを相殺するための 0.2 mm (0.008 インチ) 厚のポリエチレンの層と共にはさまれた。部品が割れるまで負荷がかけられ、割れるまでの最大の力が記録された。各方向について最低10個の部品がテストされ、平均破壊強度が計算された。

骨細胞を使って評価された。粒子はマイクロキャリアーとして使うために洗浄、滅菌された。組織母細胞又は軟骨細胞が、馬血清 10% (v/v) と 1% のペニシリン、ストレプトマイシン、フンヤゾンを補足した Dulbecco の修正イーグル培地から成る成長培地に懸濁された。約 $100,000$ 個の細胞が $60 \times 15 \text{ mm}$ のペトリ皿内の 500 ミリグラムの 貫通孔のある粒子に植え付けられた。一回当たり 4 ミリリットルの 成長培地が加えられた。培養物は二酸化炭素インキュベーター中に保たれ、週に2回栄養補給された。2週目の終わりにては粒子は完全に細胞で覆われた。細胞は表現型を保ち、数が 100 倍以上に増え、多層の厚さに形成された。

実施例 6

ヘイドロキシapatite の繊維押出しが、水分 80% の原料により 0.13 mm (0.005 インチ) の出口を持つステンレス・スチールの金型を使って実施された。遠心したヘイドロキシapatite のスラリー（水分 85% ）が実施例 1 に従って用意された。押出しの原料は遠心したヘイドロキシapatite を 110°C でオープン乾燥してペースト状の粘稠性にする事により用意された。押出しの金型は円筒で、長さ 7.6 cm (3 インチ) 直径 1.27 mm ($1/2 \text{ インチ}$) の原料チャンバーが付いており、 1814 kg (4000 ポンド) の配

外径 800 ミクロン 、貫通孔 225 ミクロン 、厚さ 650 ミクロン の部品は平均の直径方向圧縮強度が約 4.6 ポンド (2.1 kg) で平均の単純圧縮強度が約 17.4 ポンド (7.9 kg) であつた。

実施例 2

実施例 1 の工程に従って製造された貫通孔のある粒子にグフトの縫合材又は合成の縫合材を使って糸を通し、粒子のストランドを作つた。

実施例 3

4 本のストランドを捻りあわせてコアを反対方向に捻りあわせて6本のストランドで被覆することにより、ロープ構造が作られた。これを反対方向に捻りあわせて12本のストランドで被覆して直径 6 mm の捻りあわされたロープが作られた。コアのストランドの数を増やす又は4層目のストランドを加えることにより、これらを直径 8 mm にした。

実施例 4

チューブ状の構造が実施例 2 で記述されたような糸通しをされた貫通孔のある粒子を使って作られた。糸通しをされた粒子は次に種の縫合材の重ね縫りによって固定された。

実施例 5

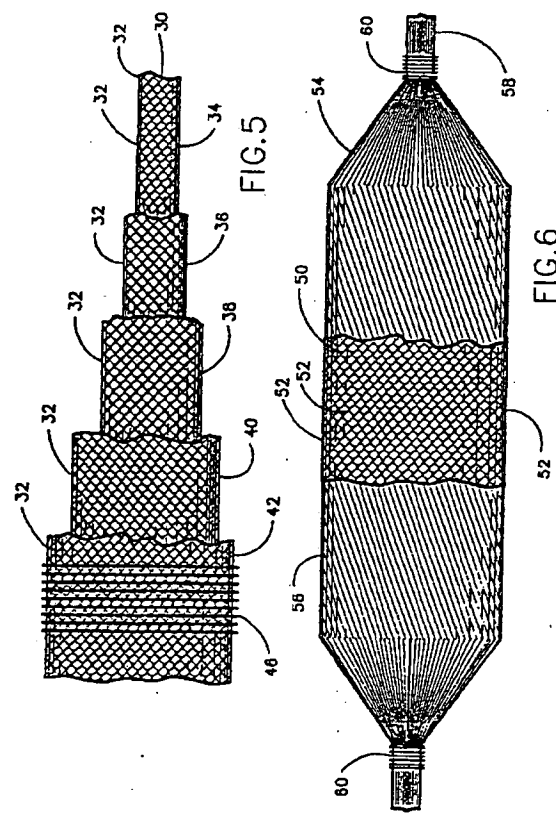
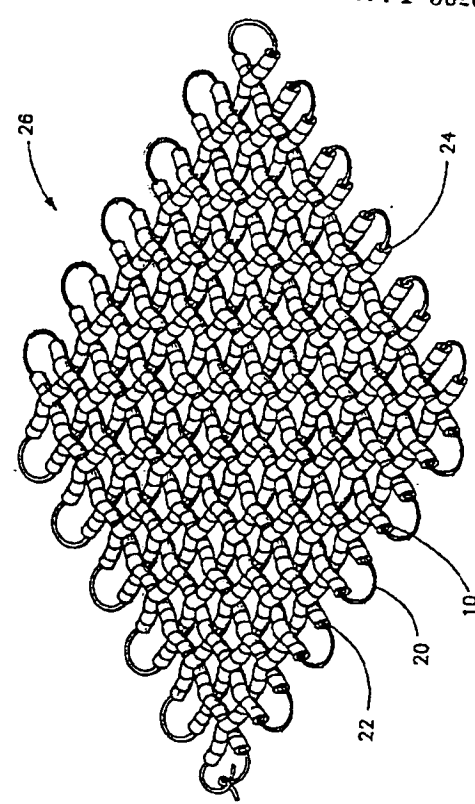
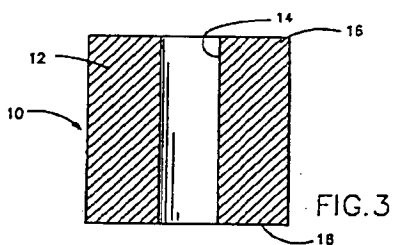
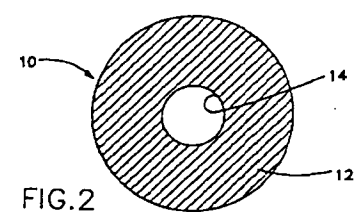
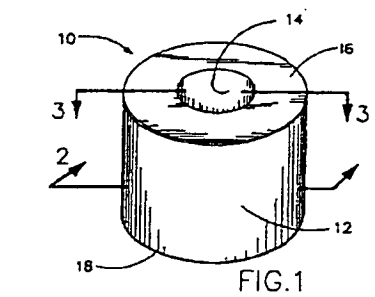
実施例 1 の工程で製造された粒子の生体適合性、すなわち組織培養基質としての適当性が組織母細胞と軟

力のプレスに取り付けられた。押し出しの金型とプランジャーはステンレス・スチールでできており、ゴム製のプランジャー・シールが付いていた。金型の出口には長さ 5.1 mm (0.2 インチ) 内径 0.13 mm (0.005 インチ) の皮下注射針の針が取り付けられた。体積 9 cc の原料が約 9.1 kg (20 ポンド) の圧力を押出され、 1100°C で焼くと直径 50 ミクロン となるヘイドロキシapatite 2 cc ができた。

実施例 7

貫通孔のある粒子はヘイドロキシapatite のスラリーを押出して外径約 1000 ミクロン 、内径約 250 ミクロン のチューブ状構造を形成することにより製造される。このチューブ状構造が長さ約 1000 ミクロン に切断される。切断されたチューブは焼結されて、理論値の少なくとも約 90% の密度を持つ。貫通孔のある焼結ヘイドロキシapatite 粒子ができる。

ここまでに述べてきた発明は明確さと理解しやすさを目的としたため説明と例によつて詳細に記述されてきたが、請求の範囲によつてのみ限定されるこの発明の範囲の中で多少の変更と修正が実施されうことは明らかであろう。



補正書の題文提出書 (特許法第184条の8)

昭和 63 年 12 月 9 日

特許庁長官 吉 田 文 殿 殿

1. 国際出願番号
PCT/US 87/01395
2. 発明の名称
生体適合性粒子及びそれから作られた布状製品
3. 特許出願人
名 称 クアース バイオメディカル カンパニー
4. 代 理 人
住 所 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
新東京ビルディング553号 電話(216)5031~5番
氏 名 (6181) 弁 理 士 矢 野 敏 雄
5. 補正書の提出年月日
昭和 63 年 8 月 9 日
6. 添付書類の目録
(1) 補正書の題文



請求の範囲

1. 生体適合性粒子の少なくともひとつに各粒子が柔軟に相互連結している生体適合性粒子を含むことを特徴とする、組織移植に有用な多数の粒子。
2. 当該粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
3. 当該粒子が磷酸カルシウムを含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
4. 当該粒子がヘイドロキシアパタイト、磷酸三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択された磷酸カルシウムを含む請求の範囲第3項記載の多数の粒子。
5. 当該粒子がヘイドロキシアパタイトを含む請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
6. 当該粒子が磷酸三カルシウムを含む請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
7. 当該粒子がピロ磷酸カルシウム、磷酸八カルシウム、カルシウム・フロムアパタイト、磷酸四カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、アルミナ、ゾルコニア、磷酸カルシウムガラス、ガラス状炭素、熱分解炭素、炭化ケイ素、及び窒化ケイ素から成るグループから選択された材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
8. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
9. 当該粒子が理論密度の約90%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
10. 当該粒子が理論密度の約95%以上の密度を持つ請求の範囲第9項記載の多数の粒子。
11. 当該粒子が理論密度の約98%以上の密度を持つ請求の範囲第4項記載の多数の粒子。
12. 当該粒子が約3000ミクロン以下の長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
13. 当該粒子が約1000ミクロン以下の長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
14. 当該粒子が約3000ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
15. 当該粒子が約1000ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
16. 当該粒子が約225ミクロンから約2000ミクロンの長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
17. 当該貫通孔が約425ミクロン以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
18. 当該貫通孔が約500ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
19. 当該貫通孔が約150ミクロン以上の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
20. 当該粒子の破砕強度が少なくとも4ボンドある請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
21. 当該粒子の長さが約3000ミクロン以下、直径が約3000ミクロン以下、破砕強度が少なくとも4ボンドあり、当該貫通孔が約500ミクロン以下の直径を持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
22. 当該粒子の破砕強度に方向性のある請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
23. 当該粒子がセラミックス、金属、ポリマー、及びそれらの組み合わせから成るグループから選択された生体適合性材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
24. 当該金属がコバルト、クロム合金、チタン、チタン合金、タンタル、タンタル合金、及びステンレススチールから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の多数の粒子。
25. 当該ポリマーがポリメタクリレート、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリラクタド・ポリマー、アクリル、コラーゲン、及びポリグリッド・ポリマーから成るグループから選択されている請求の範囲第23項記載の多数の粒子。
26. 当該粒子を柔軟に連結する手段を持ち、直径が約3000ミクロン以下で貫通孔のある多数のセラミックス粒子。
27. 当該粒子が一つの貫通孔を持つ請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
28. 当該粒子が金型プレスによって形成されている請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
29. 当該粒子が射出成形によって形成されている請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
30. 当該粒子が2面の同軸円筒表面で決まる円筒形の板の形をしている請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
31. 当該粒子の直径が約3000ミクロン以下で長さが約3000ミクロン以下の請求の範囲第30項記載の多数の粒子。
32. 当該貫通孔が直径約500ミクロン以下の請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
33. 当該貫通孔を通るフィラメントを持つ請求の範囲第26項記載の多数の粒子。
34. 当該粒子が相互にかみ合い形をしている請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
35. 当該粒子の形がC字形、馬蹄形、釣り針形、8字形、L字形、及び星形から成るグループから選択された請求の範囲第34項記載の多数の粒子。
36. 当該粒子が金属、セラミックス、及びポリマーから成るグループから選択されている生体適合性材料を含む請求の範囲第34項記載の多数の粒子。
37. 当該粒子が磷酸カルシウムを含む請求の範囲第34項記載の多数の粒子。
38. 当該磷酸カルシウムがヘイドロキシアパタイト、磷酸三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択されている請求の範囲第34項記載の多数の粒子。

- ループから選択されている請求の範囲第37項記載の多数の粒子。
39. 当該粒子が理論密度の少なくとも90%の密度のヘイドロキシapatiteを含む請求の範囲第38項記載の多数の粒子。
40. 相互にかみ合う形を含む相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子。
41. 相互連結されていて貫通孔のある多数の生体適合性粒子。
42. 柔軟に相互連結された多数の生体適合性粒子。
43. 生体適合性の柔軟な連結材料で相互連結された請求の範囲第42項記載の粒子を含む製品。
44. 当該各粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第43項記載の粒子。
45. 当該の柔軟な材料が当該各粒子の貫通孔を通り相互連結された粒子のストランドを作っているフィラメントを含む請求の範囲第44項記載の粒子。
46. (a) 当該各粒子の貫通孔を通る第1のフィラメント上に位置する貫通孔のある生体適合性粒子多数を各ストランドが含んでいる多数のストランド、及び
(b) 当該の多数のストランドを相互連結している材料を有することを特徴とする製品。
47. 当該の多数のストランドを相互連結している当該材料が第2のフィラメントを含む請求の範囲第46項記載の製品。

ることを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。

52. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、
セラミック前駆物質から射出成形可能な材料を形成させ；
当該の材料を使つて直径が約3mm以下の円筒形の形をした生成形体を射出成形し；
当該生成形体がセラミック材料と成り、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締めを達成するのに十分な温度と時間で当該生成形体を焼結することを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。
53. ウェブ状の製品を製造する方法において、
貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用意し；
柔軟な材料を当該粒子の貫通孔に通すことにより、セラミック粒子のストランドを形成させ；
当該のセラミック粒子のストランドをウェブ状の製品の形に形成させることを特徴とする、ウェブ状製品の製造法。
54. セラミック製品を製造する方法において、
貫通孔のある平均直径が約3mm以下のセラミック粒子多数を用意し；
当該粒子を柔軟な生体適合性材料のウェブに散布

48. 当該の第2のフィラメントがその上に生体適合性で貫通孔のある粒子多数を持つている請求の範囲第47項記載の製品。
49. 生体適合性材料のウェブに結合された多数の生体適合性粒子を含む製品。
50. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、
流動的なセラミック前駆物質粒子多数を形成させ；
貫通孔を形成するためのマンドレルを中に持つ金型のくぼみを用意し；
当該粒子を当該くぼみに入れ；
当該くぼみの中の当該粒子に約10000 psi以上の圧力を加えて生成形体を得；
当該生成形体を少なくとも90%の焼き締めを得るだけの温度で焼結して当該セラミック粒子を得ることを特徴とする、貫通孔のあるセラミック粒子の製造法。
51. 貫通孔のある直径が約3mm以下のセラミック粒子を製造する方法において、
セラミック前駆物質でスリブを形成させ；
当該前駆物質を直径が約3mm以下の円筒形の形に押出し；
当該前駆物質がセラミック材料と成り、当該セラミック材料が少なくとも90%以上の焼き締めを達成するのに十分な時間当該セラミック殻を焼結す

ることにより当該ウェブの上に当該粒子の層を生じさせ；

当該粒子の層を当該柔軟材料のウェブに結合することを特徴とする、セラミック製品の製造法。

55. 生物学的組織を移植する方法において、
直径が約3mm以下、破砕強度が少なくとも4ポンドで貫通孔のある多数のセラミック粒子を生物学的組織の中に移植することを特徴とする生物学的組織の移植方法。
56. 生物学的組織への移植方法において、
各粒子が直径約3mm以下で柔軟な材料が当該各セラミック粒子を他の当該セラミック粒子の少なくともひとつに相互連結している多数のセラミック粒子を含む製品を用意し；
当該製品を当該生物学的組織に移植することを特徴とする、生物学的組織への移植方法。
57. 歯のない患者の歯槽隆起を増大させる方法において、
相互連結の手段を持ち直径が約3mm以下で破砕強度が少なくとも約4ポンドの多数のセラミック粒子を骨膜と粘膜の下で歯のない再吸収された隆起の上に挿入することを特徴とする、歯槽隆起を増大させる方法。
58. 生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法において、

相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を用意し;

当該多数粒子を移植することを特徴とする、生物学的に移植された生体適合性粒子の移動を最小限にする方法。

59. 骨の欠陥の充填物として有用なハイドロキシアパタイト繊維において、

ハイドロキシアパタイトを含むスラリーを押し出すことによりしら地繊維を作り;

運動密度の少なくとも90%の密度を持つ繊維を作るのに十分な温度で当該繊維を焼結することを特徴とする方法によつて得られた、骨の欠陥の充填物として有用なハイドロキシアパタイト繊維。

60. 靴下状構造体に包まれた相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子。

61. 相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を含む細胞培養基質。

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification, if any, in addition to IPC)		
INT. CL. 4 A61P 2/00; B32B 7/08		
US CL. 623/16; 264/15, 56; 428/52, 68, 402		
2. FIELD OF SEARCH		
Classification System	Minimum Documentation Symbol	Classification Symbol
US	428/52, 68, 101, 102, 402; 264/15, 56	623/16
Documents searched after the Minimum Documentation Symbol in the Name that such Documents are Included in the Field Symbol		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of Document, with indication, where appropriate, of the nature of the document	Relevant to Claim No. 1
X	US, A, 2,691,605 (HEDIGER) 12 OCTOBER 1954. SEE FIGURE 1.	1, 2, 7, 8, 20, 22, 62
X	US, A, 4,348,458 (GISTOT) 07 SEPTEMBER 1982. ENTIRE DOCUMENT.	1, 2, 7-26, 29-32, 34-36, 40, 41, 51, 62
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document referring to the present state of the art which is not considered to be of particular importance</p> <p>"B" prior document published on or after the international filing date</p> <p>"C" document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or cited document from the same source</p> <p>"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"E" document published after the international filing date but before the priority date, if any</p> <p>"F" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application</p> <p>"G" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"H" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"I" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"J" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"K" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"L" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"M" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"N" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"O" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"P" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"Q" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"R" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"S" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"T" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"U" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"V" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"W" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"X" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"Y" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p> <p>"Z" document published after the international filing date, but not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application, and not in the same language as the international application</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of the International Search Report
20 AUGUST 1987		11 SEP 1987
International Searching Authority		Signature of Authorizing Officer
ISA/US		W. J. GANDALEN

Form PCT/ISA/210 (Issued along with PCT/ISA/210)

第1頁の続き

②発明者 ハバード, ウィリアム ジー

アメリカ合衆国コロラド 80226, レイクウッド, サウス ネルソン
ウェイ 824

平成 6.11.18 発行

手続補正書 (自記)

平成 6 年 4 月 1 日

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正の掲載

昭和62年特許願第503806号(特表平 1-502642号、平成 1年 9月14日発行公表特許公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. ⁴	識別 記号	庁内整理番号
A61L 27/00		J-7167-4C K-7167-4C

請求の範囲

1. 生体適合性粒子の少なくともひとつに各粒子が互に相互連結している生体適合性粒子を含むことを特徴とする、組織移植に有用な多数の粒子。
2. 当該粒子が貫通孔を持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
3. 当該粒子がハイドロキシアパタイト、炭酸三カルシウム、及びそれらの混合物から成るグループから選択された炭酸カルシウムを含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
4. 当該粒子がヒドロキシアパタイト、炭酸三カルシウム、カルシウム・フッロアパタイト、炭酸四カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸カルシウム、アルミナ、フルコニア、炭酸カルシウムガラス、ガラス状炭素、熱分解炭素、炭化ケイ素、及び炭化ケイ素から成るグループから選択された材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
5. 当該粒子が約3000ミクロン以下の長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
6. 当該粒子が約225ミクロン～約2000ミクロンの長さを持つ請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
7. 当該粒子がセラミック、金属、ポリマー、及びそれらの組み合わせから成るグループから選択された生体適合性材料を含む請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
8. 当該粒子が2面の同時円筒状面によって決まる円筒形の形状をしている請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
9. 当該粒子が貫通孔を有するフィラメントを持つ請求の範囲第2項記載の多数の粒子。
10. 当該粒子が相互にかみ合う形をしている請求の範囲第1項記載の多数の粒子。
11. 当該粒子の形状がC字形、馬蹄形、釣り針形、S字形、L字形、及び星形から成るグループから選択された請求の範囲第10項記載の多数の粒子。
12. (a) 当該各粒子の貫通孔を有する第1のフィラメント上に位置する貫通孔のある生体適合性粒子多数を各ストランドが含んでいる多数のストランド、及

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第503806号

2. 発明の名称

生体適合性粒子及びそれから作られた布状製品

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 セラムド コーポレーション

4. 代理人

住所 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号

新東京ビルディング553号 電話(3216)5031～5番

氏名 (6181) 弁理士 矢野 敏 雄



5. 補正により増加する発明の数 0

6. 補正の対象

請求の範囲

7. 補正の内容

別紙の通り



び

(b) 当該の多数のストランドを相互連結している材料を有することを特徴とする製品。

13. 生物学的組織を移植する方法において、

浸透強度が少なくとも4ボンドで貫通孔のある多数のセラミック粒子を生物学的組織の中に移植することを特徴とする生物学的組織の移植方法。

14. 相互連結の手段を持つ多数の生体適合性粒子を含む組織培養基質。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.